

RÜCKBILDUNG VON MORPHINABHÄNGIGKEIT
UND -TOLERANZ BEI RATTEN

Monika Städele

1980

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551913_0013

AUS DEM MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR PSYCHIATRIE

THEORETISCHES INSTITUT

Direktor: Professor Dr. med. Albert Herz

RÜCKBILDUNG VON MORPHIN-
ABHÄNGIGKEIT UND -TOLERANZ BEI RATTEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

an der

Ludwig Maximilians-Universität

zu

München



vorgelegt

von

Monika Städele

aus Stiefenhofen

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Herz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Kiese

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.3.1980



Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Herz für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung und Beratung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Ebenfalls möchte ich Frau Dr. J. Bläsing meinen Dank aussprechen für ihre Unterstützung und Beratung.

Den Mitarbeitern des Labors danke ich für die gute Zusammenarbeit.

INHALTSVERZEICHNIS	Seite
<u>1. EINLEITUNG</u>	1
<u>2. PROBLEMSTELLUNG</u>	4
<u>3. MATERIAL UND METHODEN</u>	7
3.1. Substanzen und Implantationsmuster zur Induktion von körperlicher Abhängigkeit und Toleranz	7
3.2. Versuchsanordnung zur Durchführung des provozierten und spontanen Entzugs	8
3.3. Definition der Entzugssymptome	10
3.4. Versuchsanordnung zur Messung der Toleranz	11
3.5. Messung der Körpertemperatur	12
3.6. Substanzen	12
3.7. Statistische Analyse	12
<u>4. ERGEBNISSE</u>	14
4.1. Veränderungen in der Entzugssymptomatik beim provozierten Entzug bei abnehmender körperlicher Abhängigkeit	14
4.2. Verhalten des Körpergewichtes während der Abnahme der körperlichen Abhängigkeit	19
4.3. Verlauf der Toleranzrückbildung	21
4.4. Vergleich der Rückbildung von körperlicher Abhängigkeit und Toleranz	23
4.5. Der spontane Entzug	25
4.6. Naloxon im spontanen Entzug: einmalige Naloxonverabreichung in verschiedenen Phasen des spontanen Entzugs	30

4.7. Auswirkungen wiederholter Entzugsprovokationen durch Naloxon auf das Entzugsprofil bzw. auf das Abhängigkeitspotential	34
<u>5. DISKUSSION</u>	43
5.1. Allgemeines	43
5.2. Stellungnahme zu Material und Methodik	43
5.3. Wertung einzelner Entzugssymptome als Maß für das Abhängigkeitspotential	44
5.4. Die Toleranz	46
5.5. Abhängigkeit und Toleranz: zwei Phänomene, ein Mechanismus?	47
5.6. Vergleich von spontanem und provoziertem Entzug	48
5.7. Spontaner Entzug mit aufgesetztem provoziertem Entzug	50
5.8. Veränderung des Abhängigkeitspotentials durch wiederholte Entzugsprovokation	51
<u>6. ZUSAMMENFASSUNG</u>	53
<u>7. LITERATURVERZEICHNIS</u>	55
Lebenslauf	61

1. EINLEITUNG

Morphin ist das bedeutendste Alkaloid des Opiums. Neben seiner einzigartigen Wirkung starke Schmerzen unter Beibehaltung des Bewußtseins und gleichzeitiger Stimmungsaufhellung zu hemmen, besitzt es auch eine Reihe sehr unerwünschter Nebenwirkungen: es hemmt die Atmung, wirkt obstipierend und kann Übelkeit und Erbrechen hervorrufen. Am schwerwiegendsten sind jedoch die Begleiterscheinungen - körperliche Abhängigkeit und Gewöhnung - bei chronischer Zufuhr.

Die körperliche Abhängigkeit von Morphin bleibt mehr oder weniger verborgen, solange das Pharmakon in ausreichender Dosierung zugeführt wird. Sie wird aber manifest, sobald man die Drogenzufuhr unterbricht. Das bedeutet, daß der Organismus sich den Wirkungen der Droge angepaßt hat und diese nun benötigt, um sein neu eingestelltes funktionelles Gleichgewicht aufrechtzuerhalten. Die Entzugerscheinungen bestehen aus einem differenzierten Bild zentraler Erregung, verbunden mit sympathischen und parasympathischen Symptomen. Diese Symptomenkonstellation tritt nicht nur auf, wenn die Zufuhr von Morphin unterbrochen wird, sondern sie kann auch durch Morphinantagonisten, z.B. Naloxon, provoziert werden. Der Antagonist verdrängt hierbei das Morphin von seinen spezifischen

Rezeptoren. Die Symptomatik bei diesem sog. provozierten Entzug ist stärker ausgeprägt als beim spontanen Entzug.

Die körperliche Abhängigkeit ist streng zu unterscheiden von der sogenannten psychischen Abhängigkeit, die sich ganz allgemein nach der Einnahme euphorisierender Drogen, besonders bei sozial desintegrierten Individuen entwickelt und eher ein psychiatrisches als pharmakologisches Problem darstellt.

Unter Gewöhnung (Toleranz) versteht man, daß bei längerer Einnahme einer Substanz ihre Wirksamkeit abnimmt und immer größere Mengen zur Erzielung der ursprünglichen Effekte notwendig werden.

Neurowissenschaftler erhoffen sich von der Aufklärung der Mechanismen, die zu körperlicher Abhängigkeit von Opiaten und Opiat-Toleranz führen, einen allgemeinen Einblick in die sich im Gehirn abspielenden Adaptationsvorgänge. Trotz einer Vielzahl von Theorien über die Entstehung von Abhängigkeit und Toleranz, weiß man über den eigentlichen Mechanismus noch recht wenig. Während die Himmelbach'sche Theorie (14) schon vor mehr als 30 Jahren ein Homöostase-Zentrum im Hypothalamus annahm, das bei langdauernder Opiatzufuhr eine Gegenregulation der gestörten Körperfunktion bewirkt, ist heute immerhin be-

kannt, daß Abhängigkeit und Toleranz Ausdruck von Kompensationsmechanismen, die sich an der einzelnen Zelle abspielen, sind. Das heißt, überall im zentralen wie peripheren Nervensystem, wo Morphin direkte Angriffspunkte besitzt, können Mechanismen induziert werden, die zu körperlicher Abhängigkeit und Toleranz führen.

2. PROBLEMSTELLUNG

Für das Studium der zu körperlicher Abhängigkeit führenden Mechanismen ist die Kenntnis des Entzugsgeschehens, in dem sich die Abhängigkeit nach Unterbrechung der Opiatzufuhr manifestiert, unerlässlich. Nur wenn man in der Lage ist, das Geschehen zu quantifizieren, läßt sich feststellen, ob eine zum Zwecke der Erforschung solcher ursächlicher Mechanismen durchgeführte spezifische Manipulation, das Geschehen in dieser oder jener Richtung modifiziert hat. Diese Quantifizierung des Entzugs ist aber mit einer Reihe von Problemen behaftet. Eine systematische Studie, in der die Intensität einzelner provozierter Entzugssymptome bei Ratten mit steigender Abhängigkeit untersucht wurde (siehe 3), zeigte, daß mit dem Stärkerwerden der Abhängigkeit nicht alle Symptome in gleicher Weise zunehmen. So waren bei schwach abhängigen Tieren einige Symptome wie das sog. "writhing" (krampfartige lordotische Streckbewegung des ganzen Körpers) und "wet dog" (kräftiges Schütteln der Tiere, das an das Schütteln nasser Hunde erinnert) besonders ausgeprägt, während andere Symptome wie das sog. "jumping" (stereotype Sprungbewegungen) und Zähneklappen gar nicht vorhanden waren oder stark im Hintergrund standen. Mit der Zunahme der zugrundeliegenden Abhängigkeit verschwanden erstere Symptome dann wieder fast völlig, während letztere stark an

Häufigkeit und Intensität zunehmen. Diese Beobachtungen stellen nicht nur die bis dahin zur Quantifizierung des Entzugs viel verwandten Punkte-Systeme (point ranking systems) in Frage, sondern werfen auch eine Reihe neuer Fragen hinsichtlich der diesen Symptom-Verschiebungen zugrundeliegenden Mechanismen auf.

Ziel des ersten Teils der vorliegenden Untersuchung war es zu klären, ob auch bei langsamer Rückbildung einer "starken" körperlichen Abhängigkeit, Symptom-Verschiebungen im provozierten Entzugsmuster auftreten, die denen bei der Entwicklung der Abhängigkeit ähneln. Parallel wurde die Toleranz mittels einer Schmerzreaktion nach akut verabreichtem Morphin bestimmt, um zu zeigen, inwieweit die Rückbildung dieses Phänomens mit dem Verschwinden der provozierten Entzugssymptomatik korreliert. Obwohl vieles dafür spricht, daß Abhängigkeit und Toleranz Ausdruck ein und desselben Mechanismus sind, wurde diese Frage bisher letztlich nicht restlos geklärt.

Der zweite Teil dieser Untersuchung stellt die spontane Entzugssymptomatologie und ihr Abklingen nach operativer Entfernung der Morphin-Pellets dar und klärt die Frage, inwieweit Parallelen zum sog. "provozierten" Entzug bestehen, der sich bei abhängigen Individuen nach Applikation eines Antagonisten manifestiert.

Im dritten Teil der Arbeit wurde getestet, ob sich bereits vorhandene "spontane" Entzugssymptome durch Verabreichung eines Antagonisten quantitativ oder qualitativ ändern. Tiere, die sich bereits im spontanen Entzug befanden, wurde Naloxon verabreicht. Ein solcher Antagonistentest wurde in unterschiedlichen Phasen des "spontanen" Entzugs durchgeführt. Die beiden Verhaltensmuster (spontaner Entzug - spontaner Entzug + zusätzliche Provokation) wurden synchron aufgezeichnet und miteinander verglichen.

Im letzten Teil der Arbeit wurde die zur Charakterisierung der Basalmechanismen wichtige Frage untersucht, inwieweit Entzugsprovokationen durch einen Antagonisten die zugrundeliegende Abhängigkeit als solche verändern. Hierbei wurde abhängigen Ratten täglich bzw. mehrmals täglich Naloxon appliziert. Diesen Tierversuchen liegt der Gedanke zugrunde, ob ein Antagonist, speziell Naloxon, beim Entgiften Rauschgiftabhängiger eingesetzt werden könnte.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Substanzen und Implantationsmuster zur Induktion von körperlicher Abhängigkeit und Toleranz

In allen Experimenten wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem anfänglichen Körpergewicht von 170-200 g verwendet. Je fünf Tiere wurden in einem Käfig gehalten. Wasser und Trockenfutter standen ihnen ad libitum zur Verfügung.

Die Abhängigkeit bzw. Toleranz wurde durch Implantation morphinhaltiger Depot-Tabletten (Pellets) erzeugt. Diese Tabletten wurden in leichter Äthernarkose unter die Rückenhaut der Tiere implantiert. Diese Applikationsform gewährleistet über einige Tage eine konstante langsame Resorption des Morphins und garantiert somit während dieser Zeit annähernd gleichmäßig hohe Morphinspiegel (3).

Die Pellets wurden von einer nach Gibson und Tingstad (11) beschriebenen Rezeptur hergestellt. Ein Standard-Pellet enthielt 75 mg Morphinbase, 75 mg Silicindioxid, 75 mg mikrokristalline Zellulose und 1,5 mg Kalziumstearat.

Den Kontrolltieren wurden Placebo-Pellets implantiert,

die lediglich ein proportionales Gemisch der oben aufgeführten Füllsubstanzen enthielten.

Verschiedene Grade der Abhängigkeit bzw. Toleranz wurden durch Veränderung der Implantations-Muster erreicht. Variabel waren die Morphindosis und die Morphin-Expositionszeit. Die Tiergruppe mit der niedrigsten Abhängigkeit erhielt 3 Pellets. Der Verabreichungsmodus war: 1 Pellet am 1. Tag, 2 Pellets am 4. Tag. Die Expositionszeit bis zum Beginn der eigentlichen Untersuchungen betrug sieben Tage. Der Code dieser Gruppe lautet 3/7, wobei die erste Zahl die Anzahl der Pellets, die zweite Zahl die Tage der Morphinexposition bis zum Start der Versuchsserie angibt. Die stärker abhängige Gruppe erhielt 1 Pellet am ersten Tag, 2 Pellets am vierten Tag und 3 Pellets am siebten Tag. Mit den Testungen wurde nach insgesamt 10-tägiger Morphindauereinwirkung begonnen, d.h. 3 Tage nach der letzten Pellet-Implantation. Der Code dieser Gruppe lautet 6/10.

3.2. Versuchsanordnung zur Durchführung des provozierten und spontanen Entzugs

Während der Durchführung des provozierten Entzugs saßen die Ratten einzeln in einer Acrylglasbox mit der Größe 17 x 22 x 23,5 cm. Bevor das eigentliche Experiment mit

der Injektion des Antagonisten begann, hatten die Tiere etwa 10 Minuten Zeit sich an die neue Umgebung zu gewöhnen. Zugleich war dies die erste Phase der Beobachtung. Nachdem die Tiere Naloxon intraperitoneal injiziert bekommen hatten, wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten das Auftreten von insgesamt 23 möglichen Symptomen kontrolliert, d.h. für jede einzelne Ratte wurde ein vorgedruckter Protokollbogen ausgefüllt. Die dreißig Minuten dauernde Beobachtungsperiode war in drei 10-Minutenperioden unterteilt. Einige Symptome wurden gezählt, andere meist vegetative, schlecht zählbare Symptome wurden alle 10 Minuten, d.h. dreimal, auf ihr Vorhandensein geprüft; zeigten sie sich jedesmal, so wurden sie mit der maximalen Punktzahl (Score) von 3 quantifiziert.

Der spontane Entzug wurde in den gleichen Boxen durchgeführt. Diese Tiere erhielten erst eine kurze Äther-Inhalations-Narkose zur chirurgischen Entfernung der Pellets. Von dieser Betäubung erholten sie sich sehr schnell. 4 Stunden nach der Pellet-Entfernung wurde mit der systematischen Aufzeichnung der Symptome auf Protokollbögen begonnen und bis zum 8. postoperativen Tag fortgeführt. Die zeitlichen Abstände der 30 Minuten dauernden Beobachtungsperiode betrugen anfänglich 4 Stunden und wurden allmählich bis auf 72 Stunden erweitert. Damit die gleichen Voraussetzungen wie beim provozierten Entzug gegeben waren,

erhielten die Tiere das Lösungsmittel des Antagonisten (0,9%ige NaCl-Lösung) intraperitoneal injiziert.

3.3. Definition der Entzugssymptome

Die Termini der einzelnen Abstinenzzeichen sind der angelsächsischen Literatur entnommen, und auf eine Übersetzung wird verzichtet, weil sie sich als Standardausdrücke eingeführt haben. Das Auftreten folgender gezählter Entzugssymptome wurde ausgewertet: Jumping: Kräftiger Sprung nach oben, wobei sich das Tier mit allen vier Beinen vom Boden abhebt und auf den Rand des Beobachtungskasten springt.

Wet dog: Vehementes Kopf- und Rumpfschütteln, wie man es bei einem nassen Hund beobachten kann.

Teeth chattering: Hörbares Zähneklappern.

Writhing: Krampfartige lordotische Streckbewegung des Körpers der Tiere.

Das Vorhandensein nachfolgender Symptome wurde alle 10 Minuten während der dreißigminütigen Beobachtungszeit getestet. Ein Tier konnte somit maximal 3 Punkte (bzw. Scores) erreichen.

Screaming on touch: Schreien der Tiere bei Berührung mit einem Bleistift.

Hostility on handling: Aggressivität der Tiere beim Hand-

haben.

Ptoxis: Vollkommener Lidschluß

Rhinorrhoe: Katarrh

Chromodacryorrhoe: Roter Tränenfluß

Eyetwitch: Häufiger Lidschluß

Diarrhoe: Das Tier schied weichen ungeformten Stuhl aus.

3.4. Versuchsanordnung zur Messung der Toleranz

Die Toleranz bzw. die analgetische Wirkung von Morphin wurde nach der erstmals von Carroll und Lim (7) angegebenen und später von Hoffmeister (15) modifizierten Methode ermittelt. Dabei wurde die Schwanzwurzel der Ratten mittels einer Doppelelektrode nach Luckner und Magun (22) elektrisch gereizt. Den Reizstrom lieferte ein Konstantstromgerät, das Rechteckimpulse mit einer Dauer von 10msec, einer Frequenz von 50Hz über einen Zeitraum von 2 sec abgab. Die Stromstärke konnte zwischen 0,100 und 2,000 Milliampère variiert werden. Ermittelt wurde die Stromstärke, bei welcher die Tiere reizsynchron zu schreien (piepsen) begannen. Unter Morphin erhöhte sich dosisabhängig die Schwelle, bei der dieses Schreien ausgelöst wurde. Dieser Vokalisationstest wurde an naiven, d.h. nicht durch Pellet-Implatation vorbehandelten Tieren und an vorbehandelten Tieren durchgeführt. Vor der Injektion des Morphins wurde dreimal im Abstand von 5 Minuten die

Ausgangsschmerzschwelle ermittelt. Das Morphinhydrochlorid wurde in 0,9%iger NaCl-Lösung in Dosen von 2,5-640 mg/kg Körpergewicht subcutan verabreicht. Nach 30, 60, 90 und 120 Minuten wurde die analgetische Wirkung ermittelt. Zur Erstellung der Dosiswirkungskurven wurden die Meßwerte 60 Minuten post injectionem verwendet.

3.5. Messung der Körpertemperatur

Als Meßgerät diente ein Thermistor. Die Messung wurde rectal vorgenommen, wobei die Sonde 2,5 cm tief in das Rectum eingeführt wurde.

3.6. Substanzen

Morphinhydrochlorid (Merck AG, Darmstadt, Germany)

Naloxonhydrochlorid (Endo Laboratories Inc., Garden City, New York, USA).

Die verabreichten Dosen beziehen sich auf das Gewicht der freien Basen.

3.7. Statistische Analyse

Da das Auftreten der einzelnen Symptome oft eine schiefe Verteilung zeigte, wurde ein nicht parametrischer Test (Mann-Withney-Test bzw. U-Test) zur Berechnung der Signi-

fikanz der Mittelwerte herangezogen. Die Signifikanz der Gewichtsunterschiede wurde mit dem student's-t-Test ermittelt.

4. ERGEBNISSE

4.1. Veränderungen in der Entzugssymptomatik beim provozierten Entzug bei abnehmender körperlicher Abhängigkeit

Abb. 1 zeigt die Intensität der vier auffälligsten motorischen Entzugssymptome bei Ratten, die 6 Morphin-Depot-Pellets innerhalb von 7 Tagen subcutan implantiert bekommen hatten (Verabreichungsmodus siehe Absatz 3.1.). Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 24 Tage. Bei der ersten Gruppe wurde der provozierte Entzug 3 Tage und bei der letzten Gruppe 27 Tage nach der letzten Pellet-Implantation durchgeführt. Zur Provokation der Entzugssymptome wurde der reine Morphinantagonist Naloxon in einer konstanten Dosis von 0,3 mg/kg i.p. appliziert. Die unmittelbar daraufhin folgenden motorischen und vegetativen Reaktionen der Tiere wurden über eine 1/2 Stunde in drei 10-Minuten-Phasen protokollarisch festgehalten (siehe Absatz 3.2.). Jumping, ein Entzugssymptom, das starke körperliche Abhängigkeit ausdrückt, war nur während der ersten neun Tage nach letzter Pellet-Implantation bei über 50% der Versuchstiere zu beobachten, wobei es am 3. und 6. Tag mit hoher Frequenz auftrat. Ebenfalls korrelierte teeth chattering mit dem Grad der Abhängigkeit. Dieses Symptom war jedoch über einen längeren Zeitraum hinaus zu beobachten: anfänglich mit hohen Frequen-

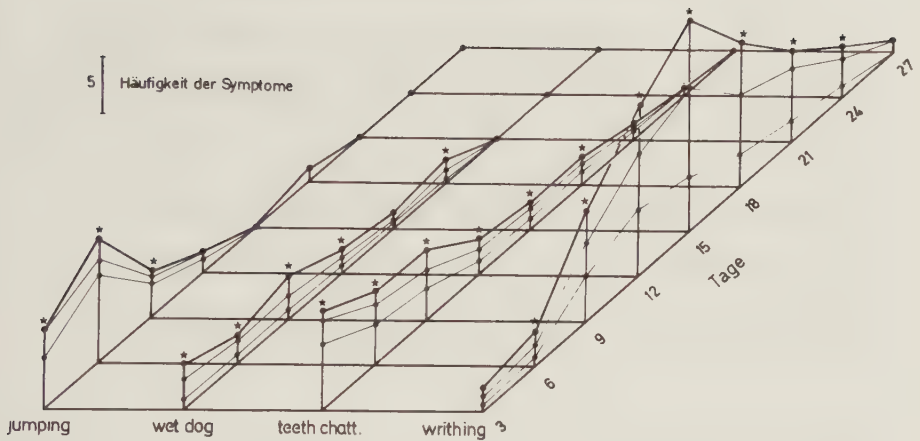


Abb. 1

Auslösung verschiedener Entzugssymptome durch Naloxon (0,3 mg/kg i.p.) in den folgenden 27 Tagen nach der letzten Implantation der Morphin-Pellets.

Implantationsschema: 1. Tag: 1 Pellet
4. Tag: 2 Pellets
7. Tag: 3 Pellets.

Der Entzug wurde jeden 3. Tag bei jeweils einer Gruppe von 12-15 Tieren durchgeführt. Ordinate: Häufigkeit der einzelnen Symptome während der ersten 30 Minuten (unterteilt in drei 10-Minuten-Phasen) nach Applikation des Antagonisten.

Schräge Abszisse: Tage nach der letzten Implantation der Morphin-Pellets.

★ Zeitpunkte, bei denen mehr als 50% der Tiere das Symptom zeigten.

Bei jedem Versuch wurden mindestens 4 Tiere mit entsprechenden Placebo-Implantaten zur Kontrolle mitgeführt. Jedes Versuchstier, wie auch Kontrolltier, wurde nur einmal verwendet.

zen auftretend, zeigte sich am 12. Tag nach letzter Pellet-Implantation ein deutlicher Frequenzabfall, am 18. Tag konnte es noch bei über 50% der Tiere gesehen werden. Wet dog konnte bis zum 18. Tag registriert werden, es zeigte sich jedoch nie ein deutlicher Gipfel. Ein ganz anderes Verhalten wurde bei writhing beobachtet: es erreichte erst dann seine maximale Intensität, wenn die drei bisher genannten Symptome nicht mehr die Entzugsszene beherrschten, d.h. wenn der Grad der Abhängigkeit bereits auf ein niederes Niveau abgefallen war.

Neben den oben genannten Entzugssymptomen traten in der Versuchsreihe noch weitere Abstinenzzeichen auf und zwar: scream on touch, rhinorrhoe, ptosis, eyetwitch und diarrhoe (Tab. 1): Diese Symptome wurden nach einem Punktesystem erfaßt (siehe Absatz 3.2.). Rhinorrhoe, das neben jumping starke Abhängigkeit charakterisiert, konnte lediglich während der ersten sechs Tage nach letzter Pellet-Implantation beobachtet werden. Scream on touch, ptosis, eyetwitch und diarrhoe zeigten Tendenzen der Korrelation mit der Abhängigkeit, wobei scream on touch, ptosis und eyetwitch 18 Tage nach letzter Pellet-Implantation noch bei über 50% der Tiere auftrat. Diarrhoe konnte 24 Tage nach letzter Pellet-Implantation noch bei über 50% der Tiere provoziert werden.

Tab. 1

xTg. n.der l.Pell. Impl.	scream on touch	rhinorrhoe	ptosis	eye- twitch	diarrhoe
3	2,27 $\pm$ 0,96	0,87 $\pm$ 1,19	1,93 $\pm$ 1,03	2,00 $\pm$ 0,93	1,73 $\pm$ 1,03
6	2,27 $\pm$ 1,10	0,60 $\pm$ 0,91	1,87 $\pm$ 0,99	2,00 $\pm$ 0,85	2,07 $\pm$ 0,70
9	2,63 $\pm$ 0,89	0,00 $\pm$ 0,00	1,38 $\pm$ 0,72	1,56 $\pm$ 1,31	1,63 $\pm$ 1,09
12	2,80 $\pm$ 0,77	0,00 $\pm$ 0,00	1,53 $\pm$ 1,13	1,40 $\pm$ 0,91	1,60 $\pm$ 0,91
15	2,33 $\pm$ 1,12	0,00 $\pm$ 0,00	1,78 $\pm$ 1,39	0,78 $\pm$ 1,09	1,67 $\pm$ 0,87
18	★ 1,73 $\pm$ 0,46	0,00 $\pm$ 0,00	★ 0,80 $\pm$ 0,77	★ 0,73 $\pm$ 0,80	1,41 $\pm$ 0,92
21	0,78 $\pm$ 1,20	0,00 $\pm$ 0,00	0,78 $\pm$ 1,20	0,56 $\pm$ 0,53	1,11 $\pm$ 0,93
24	1,00 $\pm$ 1,26	0,00 $\pm$ 0,00	0,50 $\pm$ 1,22	1,17 $\pm$ 0,98	★ 1,33 $\pm$ 1,03
27	0,50 $\pm$ 0,76	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,63 $\pm$ 0,74	0,88 $\pm$ 1,13

Auslösung verschiedener abgefragter Entzugssymptome durch Naloxon (0,3 mg/kg i.p.) in den folgenden 27 Tagen nach der letzten Implantation der Morphin-Pellets. Angaben in Punkte $\pm$ Standardabweichung.

Implantationsschema: 1. Tag: 1 Pellet
4. Tag: 2 Pellets
7. Tag: 3 Pellets.

Der Entzug wurde jeden 3. Tag bei jeweils einer Gruppe von 12-15 Tieren provoziert. Jedes Symptom wurde alle 10 Minuten während der 30 Minuten dauernden Beobachtungszeit nach Applikation des Antagonisten abgefragt. Zeigte es sich, so wurde es jeweils mit einem Punkt (Score) bewertet.

★ Zeitpunkt bei dem zum letzten Mal mehr als 50% der Tiere das Symptom zeigten. (Weitere Erklärungen siehe Text: Abb. 1.)

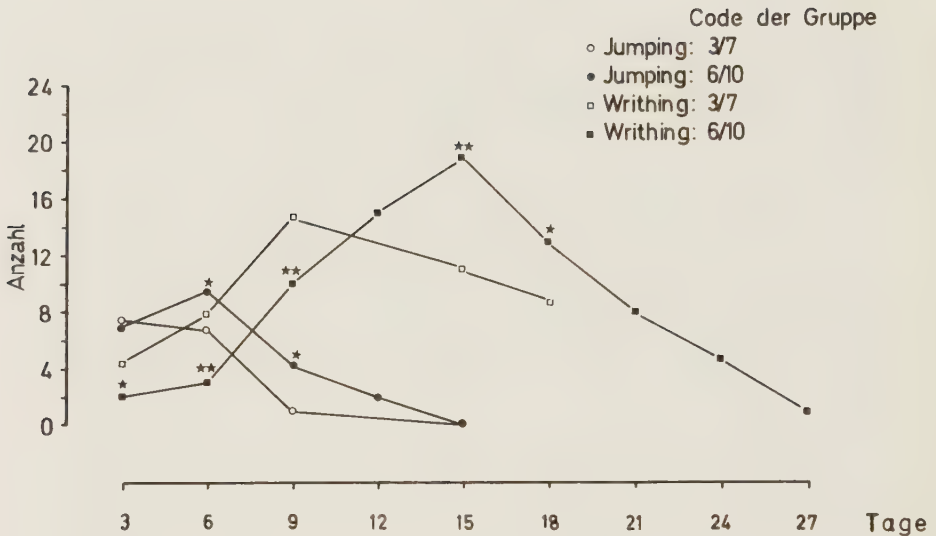


Abb. 2

Vergleich der Auslösbarkeit von jumping und writhing durch Naloxon (0,3 mg/kg i.p.) bei zwei unterschiedlich abhängigen Gruppen.

Implantationsschema:

3/7er Gruppe: 1. Tag: 1 Pellet
4. Tag: 2 Pellets
6/10er Gruppe: 1. Tag: 1 Pellet
4. Tag: 2 Pellets
7. Tag: 3 Pellets.

Beobachtungszeitraum:

18 bzw. 27 Tage nach letzter Pellet-Implantation.

Ordinate:

Anzahl von jumping bzw. writhing während der ersten 30 Minuten nach der Applikation des Antagonisten.

Abszisse:

Tage nach der letzten Implantation der Morphin-Pellets.

Signifikanz der Differenzen von jumping bzw. writhing der beiden Gruppen

★★ $p < 0,01$; ★ $p < 0,05$

(Weitere Erklärungen siehe Text: Abb. 1.)

Ein unterschiedlicher Zeitverlauf im Auftreten verschiedener Symptome beim Abklingen der Abhängigkeit wird auch deutlich, wenn Gruppen unterschiedlicher initialer Abhängigkeit mit einander verglichen werden.

In Abb. 2 ist isoliert das Verhalten von jumping und writhing bei zwei unterschiedlich abhängigen Gruppen (3/7 und 6/10) herausgearbeitet. Der typische Wechsel dieser beiden Symptome, hier während der Abnahme der Abhängigkeit, ging in die Literatur als "shift" der Symptome (3) ein. Bei der Gruppe mit der geringeren initialen Abhängigkeit (3/7), d.h. kleinere Morphindosis und kürzere Expositionszeit, trat der "shift", die Abnahme von jumping und die Zunahme von writhing, wie erwartet, zeitlich früher auf, als bei der stärker abhängigen 6/10er Gruppe.

4.2. Verhalten des Körpergewichtes während der Abnahme der körperlichen Abhängigkeit

Das Verhalten des Körpergewichtes, speziell die Gewichtsabnahme, wurde von verschiedenen Autoren (1,12,17) zur Quantifizierung der Intensität des Entzugs angewandt.

Abb. 3 demonstriert eine Verlaufskurve des Körpergewichtes bei Ratten nach der Implantation von 6 Morphin-Depot-

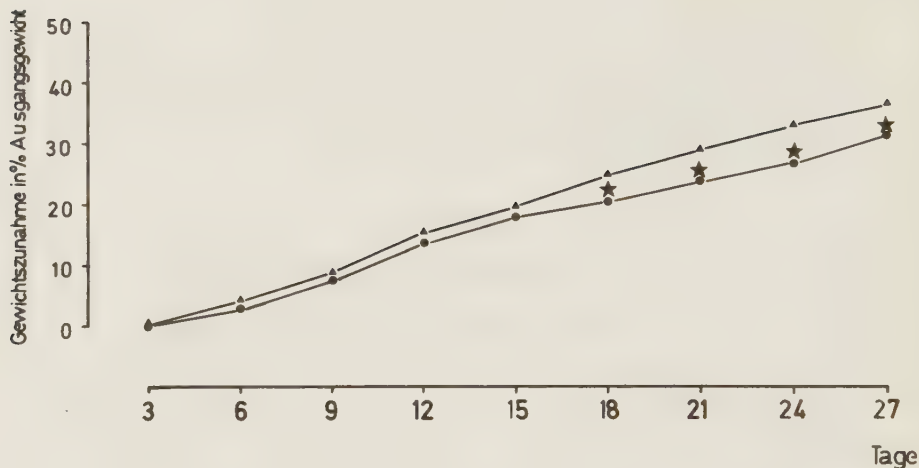


Abb. 3

Prozentuale Gewichtszunahme bei Ratten in den folgenden 27 Tagen nach letzter Implantation der Morphin-Pellets ●—● und Placebo-Pellets ▲—▲.

Implantationsschema: 1. Tag: 1 Pellet

4. Tag: 2 Pellets

7. Tag: 3 Pellets.

Das Ausgangsgewicht der mit Morphin vorbehandelten Tiere betrug: 220 ± 20 g (n=12), der Kontrolltiere (Placebo-Implantate): 240 ± 20 g (n=9). Signifikanz der Differenzen der Gewichtszunahme gegenüber den Kontrolltieren. ★ $p < 0,01$.

Tabletten über 27 Tage. Zum Vergleich wurde die Entwicklung des Körpergewichtes bei Tieren mit Placebo-Implantaten herangezogen. Während der ersten zwei Wochen nach

letzter Pelletimplantation zeigten die Gewichtsdiagramme beider Gruppen kein signifikant unterschiedliches Verhalten. Erst in der dritten Woche divergierten die beiden Kurven. Die Gewichtszunahme der mit Morphin vorbehandelten Tiere wurde signifikant geringer im Vergleich zur Placebogruppe. Diese Beobachtung ist Ausdruck eines unerschwelligigen, spontanen Entzuges, der auch in Symptomen wie scream on touch, leisem Zähneklappern und leichter Diarrhoe wahrgenommen werden konnte.

4.3. Verlauf der Toleranzrückbildung

Bei chronischer Morphinexposition ist neben körperlicher Abhängigkeit Gewöhnung (Toleranz) eine unumgängliche Folgeerscheinung. Abb. 4 zeigt die Rückbildung der Toleranz unter Bedingungen, die einen unmittelbaren Vergleich mit der Rückbildung der körperlichen Abhängigkeit (siehe Absatz 4.1.) zulassen. Es sind die Dosenwirkungskurven von Morphin für den 3.-24. Tag nach der letzten Pellet-Implantation wiedergegeben. Die Tiere, welche bei dieser Versuchsreihe zum Einsatz kamen, erhielten 6 Morphin-Depot-Tabletten in 7 Tagen (siehe Absatz 3.1.). Die Toleranz bzw. die analgetische Wirkung von Morphin wurde mittels einer nozizeptiven Reaktion bestimmt. Als Parameter dafür wurde die Vokalisation bei elektrischer Reizung der Schwanzwurzel nach akuter Applikation von Morphin heran-

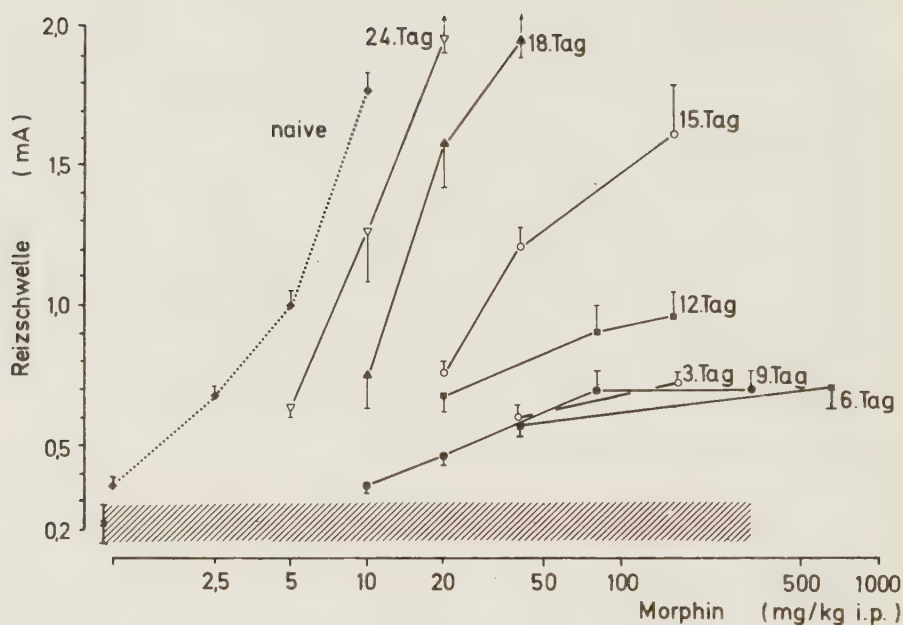


Abb. 4

Vergleich der Dosenwirkungskurven von Morphin bei Ratten für den 3.-24. Tag nach letzter Morphin-Pellet-Implantation mit jener von naiven Tieren.

Implantationsschema: 1. Tag: 1 Pellet

4. Tag: 2 Pellets

7. Tag: 3 Pellets.

Die Höhe des zur Auslösung der Vokalisation notwendigen elektrischen Reizes wurde 60 Minuten nach der s.c. Injektion von Morphin gemessen. Bei den Messungen an toleranten Tieren entspricht jeder Punkt dem Mittelwert von mindestens vier Tieren mit Angabe der Standardabweichung. Bei den naiven Tieren gibt jeder Punkt den Mittelwert von mindestens 13 Tieren mit Angabe der Standardabweichung wieder.

Ordinate: Reizschwelle in Milliampère.

Abszisse: Morphindosis in mg/kg (s.c. Injektion).

Schraffierte Fläche: Reizschwelle der toleranten Tiere vor der Morphin-Injektion.

Jedes Tier wurde nur einmal verwendet.

gezogen (genaue Beschreibung siehe Absatz 3.4.). Während der ersten neun Tage nach letzter Pellet-Implantation zeigten sich flache, überschneidende Dosenwirkungskurven. Selbst bei exzessiver Erhöhung der Morphindosis (640 mg/kg) war nur eine mäßige Analgesie auszulösen. Erst gegen Ende der zweiten und in der dritten Woche wurde eine Linksverschiebung der Kurven, sowie eine Zunahme ihrer Steigung deutlich. Die am 24. Tag ermittelte Dosenwirkungskurve wich nur mehr geringfügig von der Wirkungskurve naiver Tiere ab, d.h. zu diesem Zeitpunkt zeigte Morphin eine analgetische Wirksamkeit, wie sie fast nur bei naiven Tieren erreicht werden kann.

4.4. Vergleich der Rückbildung von körperlicher Abhängigkeit und Toleranz

Die Schwierigkeiten beim quantitativen Vergleich von körperlicher Abhängigkeit und Toleranz liegen einmal in der Problematik der quantitativen Erfassung des Entzugssyndroms, zum anderen in der Tatsache, daß wir es mit 2 ganz verschiedenen Versuchsserien mit unterschiedlichen Parametern zu tun haben. Dagegen sind in beiden Testserien, die Morphindosis, der Verabreichungsmodus und der Beobachtungszeitraum identisch und lassen eine Gegenüberstellung zu. Ein Vergleich der Abb. 1 mit Abb. 4 zeigt, daß das Entzugssymptom jumping, dessen Häufigkeit bei höheren

Abhängigkeitsgraden als adäquates Maß der Abhängigkeit anzusehen ist, seine Intensität im ersten Beobachtungszeitraum nur geringfügig ändert. Ähnlich konstant verhält sich während dieser Zeit auch der Grad der Toleranz. Dem folgt dann eine Zunahme der antinozizeptiven Morphinwirkung (Abnahme der Toleranz), welche begleitet ist von einem Verlust der Auslösbarkeit von jumping. Eine gewisse Parallele zwischen hoher Toleranz und Provozierbarkeit von jumping ist hier offensichtlich. Bei weiterer Verringerung des Toleranzgrades tritt das rezessive Entzugszeichen writhing in den Vordergrund der Entzugssymptomatologie.

Eine zweite Vergleichsmöglichkeit bietet die Rückbildungszeit der körperlichen Abhängigkeit und der Toleranz. 24 Tage nach letzter Pellet-Implantation zeigt sich die Abhängigkeit nur noch in "niederschwelligen" Entzugssymptomen, wie z.B. scream on touch, diarrhoe und writhing. Zu diesem Zeitpunkt haben sich die Dosenwirkungskurven von vorbehandelten und naiven Tieren weitgehend genähert. Trotz der oben skizzierten Schwierigkeiten beim quantitativen Vergleich von Toleranz und Abhängigkeit zeigen sich hier eine Reihe von Parallelen, welche auf einen gemeinsamen Grundmechanismus schließen lassen.

4.5. Der spontane Entzug

Der spontane Entzug ist die vorprogrammierte Folge abrupt-ter Unterbrechung längerer Morphinzufuhr. In folgendem Versuch wurde bei Ratten das subcutane Morphindepot (6 Pellets, implantiert innerhalb von 7 Tagen) nach insgesamt 10-tägiger Einwirkungszeit chirurgisch entfernt. In Abb. 5 und 6 ist das spontane Entzugsmuster wiedergegeben, das diese Tiere in den folgenden 8 Tagen nach Exstirpation der Pellets zeigten. Jumping konnte nur wenige Stunden bei einigen Tieren registriert werden. Teeth chattering zeigte nach vier Stunden sein Maximum und verlor innerhalb eines Tages kontinuierlich an Intensität, so daß es nach 24 Stunden nur noch bei weniger als 50% der Tiere beobachtet werden konnte. Währenddessen nahm die Häufigkeit von wet dog und writhing zu, wobei wet dog nach etwa einem Tag, writhing nach zwei Tagen maximal ausgeprägt waren.

Von den abgefragten Symptomen waren scream on touch und ptosis am stärksten ausgeprägt und 5 bzw. 3 Tage nach Pelletentfernung noch bei über 50% der Tiere zu beobachten. Eyetwitch dagegen zeigte sich nur in der zweiten Hälfte des ersten Tages bei über 50% der Tiere. Diarrhoe wurde während der gesamten Beobachtungszeit kaum registriert, dagegen trat die Aggressivität beim "handling", ein Symptom,

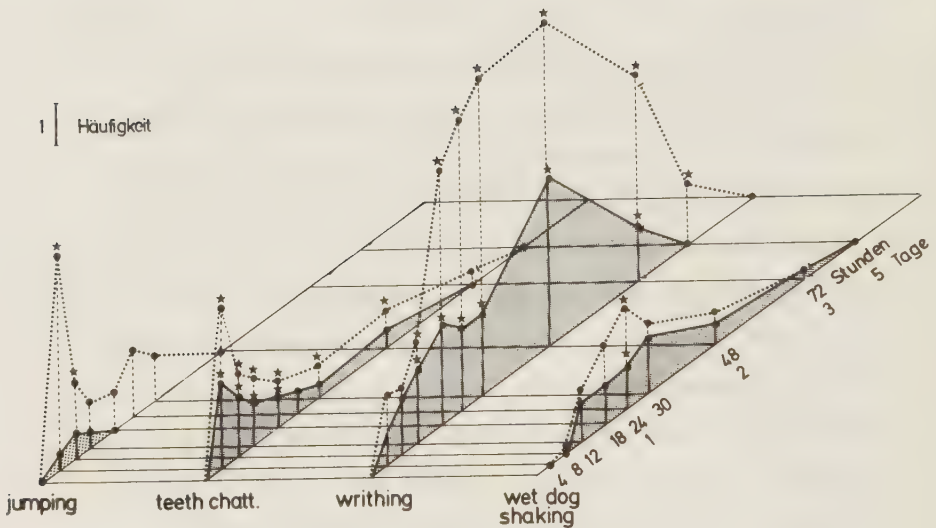


Abb. 5

Vergleich von spontan auftretenden Entzugssymptomen (schattierte Fläche) mit provozierten Entzugssymptomen (punktierte Linie) in den folgenden 8 Tagen nach Exstirpation der Morphin-Pellets bei Ratten.

Implantationsschema: 1. Tag: 1 Pellet
4. Tag: 2 Pellets
7. Tag: 3 Pellets

Exstirpation: 10. Tag: 6 Pellets.

Der provozierte Entzug wurde mit 2 mg/kg Naloxon ausgelöst.

Ordinate: Häufigkeit der einzelnen Symptome während 30 Minuten nach Applikation von 0,9% NaCl-Lösung bzw. Naloxon.

Schräge Abszisse: Zeitskala in Stunden bzw. in Tagen nach Exstirpation der Pellets.

Jeder Punkt gibt den Mittelwert von mindestens 12 Tieren wieder. Bei jedem Tier wurde nur einmal ein Entzug provoziert.

★ Zeitpunkte, bei denen mehr als 50% der Tiere das Symptom zeigten.

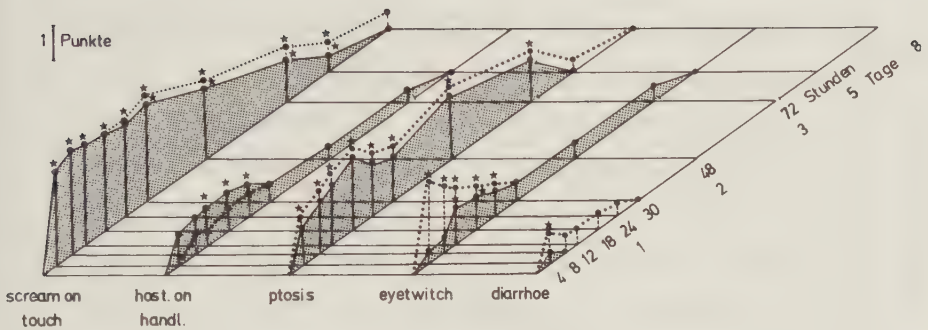


Abb. 6

Siehe Text: Abb. 5.

Ordinate:

Punkte (Score) der einzelnen Symptome während 30 Minuten nach Applikation von 0,9%iger NaCl-Lösung bzw. Naloxon. (Jedem Symptom wurde während der 30 Minuten dauernden Beobachtungszeit alle 10 Minuten abgefragt, zeigte es sich, so wurde es jeweils mit 1 Punkt (Score) bewertet, d.h. maximal konnte jedem Symptom 3 Punkte erreichen.)

Schräge Abszisse:

Zeitskala in Stunden bzw. Tagen nach Entfernung der Pellets.

★ Zeitpunkte, bei denen mehr als 50% der Tiere das Symptom zeigten.

das beim provozierten Entzug selten zu sehen ist, mit einer beachtlichen Intensität auf. Dieser Versuch machte deutlich, daß sich die einzelnen, spontanen Entzugssymptome im Zeitpunkt ihres erstmaligen Auftretens, im Zeitpunkt ihrer maximalen Ausprägung, sowie in der Dauer ihres

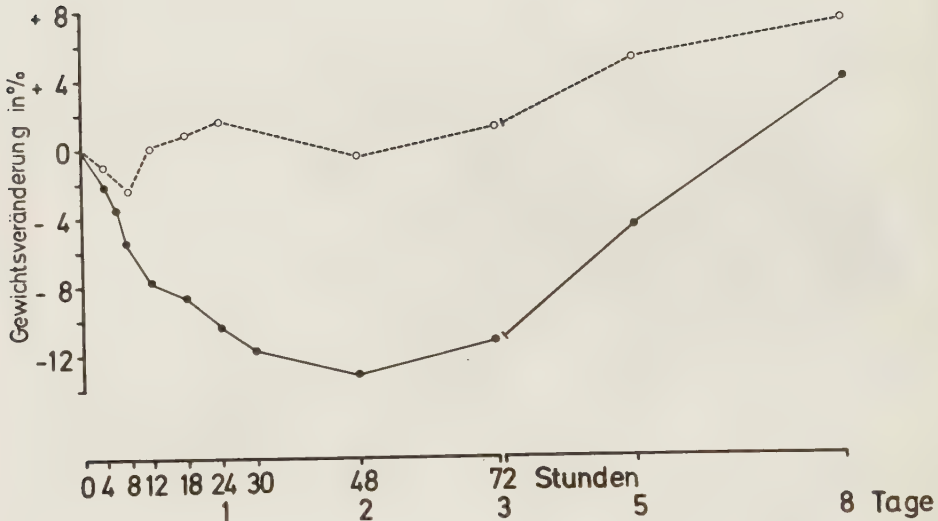


Abb. 7

Prozentuale Veränderung des Körpergewichtes bei Ratten nach Entfernung der Morphin-Pellets ●—● und nach Entfernung der Placebo-Pellets o---o.

Implantationsschema: siehe Text: Abb. 5.

Ordinate:

Gewichtsabnahme bzw. -zunahme in Prozent bezogen auf das Körpergewicht zum Zeitpunkt der Pellet-Entfernung.

Abszisse:

Zeitskala in Stunden bzw. Tagen nach Pellet-Entfernung. Jeder Punkt entspricht dem Mittelwert von mindestens 8 Tieren. Das Körpergewicht zum Zeitpunkt der Pellet-Entfernung betrug bei den mit Morphin vorbehandelten Tieren: 220 ± 20 g, bei den Placebo-Tieren: 240 ± 20 g.

Vorhandenseins beträchtlich unterscheiden.

Neben den bisher besprochenen Symptomen stellen Gewichtsverlust und Hypothermie weitere Merkmale des spontanen Entzuges bei Ratten dar. Auch diese beiden Symptome unterscheiden sich in ihrem zeitlichen Verlauf. Wie die Abb. 7 zeigt, nahmen die im spontanen Entzug befindlichen Tiere bis zu 48 Stunden nach Unterbrechung der Morphinzufuhr schnell an Gewicht ab. Dem folgte eine Phase der raschen Gewichtszunahme, welche die der Kontrolltiere im gleichen Zeitraum übertraf, so daß die entzogenen Tiere nach 8 Tagen das Gewicht der Kontrolltiere fast wieder erreicht hatten.

Die Körpertemperatur (Abb. 8) dagegen fiel nur während der ersten 12 Stunden kontinuierlich bis auf subnormale Werte ab, zeigte anschließend für 6 Stunden ein Plateau und stieg dann innerhalb von 12 Stunden wieder annähernd auf Normalwerte an. Diese Beobachtungen machen deutlich, daß die Normalisierung der Körpertemperatur der Zunahme des Körpergewichtes vorausgeht.

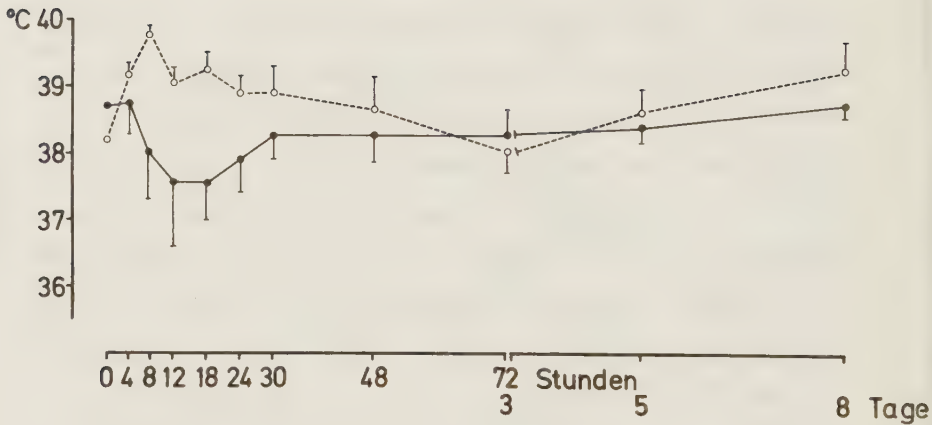


Abb. 8

Rektale Körpertemperatur bei Ratten nach Entfernung der Morphin-Pellets ●—● und nach Entfernung der Placebo-Pellets o---o. Implantationsschema: siehe Text: Abb. 5. Ordinate: Körpertemperatur in °Celsius. Abszisse: Zeitskala in Stunden bzw. Tagen nach Entfernung der Pellets. Jeder Punkt entspricht dem Mittelwert von mindestens 12 Tieren $\pm$ Standardabweichung.

4.6. Naloxon im spontanen Entzug: einmalige Naloxonverabreichung in verschiedenen Phasen des spontanen Entzugs

In diesen Versuchen sollte geprüft werden, welche zusätzliche Symptomatik durch Naloxonverabfolgung beim spontanen

Entzug ausgelöst werden kann. Dazu wurde in zunehmenden Zeitintervallen nach Pelletentfernung jeweils einer Gruppe von Tieren, die sich im gleichen spontanen Entzugsstadium befanden, 2 mg/kg Naloxon verabreicht. Die daraufhin aufgetretenen Reaktionen der Tiere wurden, wie in früheren Versuchen beschrieben, über eine 1/2 Stunde beobachtet. Abb. 5 und 6 stellen die Ergebnisse dar. Es zeigt sich, daß der Antagonist keine qualitativen Veränderungen in der Symptomatik bewirkte, sondern lediglich mehr oder weniger die zu den jeweiligen Zeitpunkten spontan auftretenden Symptome verstärkt. So wurde durch Naloxon das innerhalb der ersten 12 Stunden schwach ausgeprägte jumping potenziert und konnte noch bis zu 30 Stunden nach Pelletentfernung vereinzelt provoziert werden. Writhing dagegen zeigte sich trotz Naloxon-Injektion während der ersten Stunden nach Pelletentfernung nur vereinzelt, wurde jedoch später, als jumping nicht mehr auftrat, durch Naloxon potenziert. Teeth chattering und eyetwitch erreichten durch Naloxon bereits vier Stunden nach Pelletentfernung ein deutliches Maximum, wet dog dagegen erst nach 24 Stunden. Scream on touch, ein sehr empfindliches Entzugssymptom, das bis zum 5. Tag nach Pelletentfernung noch spontan zu beobachten war, ließ sich selbst am 8. Tag durch Naloxon noch auslösen. Ein interessanter Befund war auch, daß die Aggressivität beim "handling" durch den Antagonisten abgeschwächt wurde. Das Verhalten der ptosis

konnte durch Naloxon kaum beeinflußt werden, die diarrhoe wurde geringfügig verstärkt.

Oben genannte Versuche (Absatz 4.5.) haben gezeigt, daß der abrupte Morphinentzug mit einem Abfall der Körpertemperatur einhergeht. Wie die anderen Entzugssymptome, so ließ sich auch dieses durch zusätzliche Gabe eines Antagonisten beträchtlich verstärken (Abb. 9). Nach der Injektion von 2 mg/kg Naloxon fiel die bereits durch den spontanen Entzug abgesunkene Körpertemperatur um weitere 2-3 °C ab. Die stärkste Temperatursenkung wurde 60-90 Minuten nach der Naloxoninjektion erreicht. Etwa 4-6 Stunden waren anschließend zur Normalisierung dieses Parameters wieder notwendig, d.h. in dieser Zeit erreichten die provozierten Tiere die Temperatur vergleichbarer, nicht provozierter Tiere. Weiter konnte gezeigt werden, daß Naloxon die Körpertemperatur noch zu senken vermag, zu Zeitpunkten, bei welchen der spontane Entzug sie nicht mehr beeinflußte. Zwei, drei und fünf Tage nach Pelletentfernung waren noch deutliche Temperatursenkungen mit dem oben beschriebenen Zeitablauf zu beobachten. Bei naiven Tieren konnte nach Verabreichung von 2 mg/kg Naloxon kein Temperaturabfall registriert werden. Die provozierte Temperatursenkung erweist sich somit als ein empfindliches, quantifizierbares Entzugssymptom.

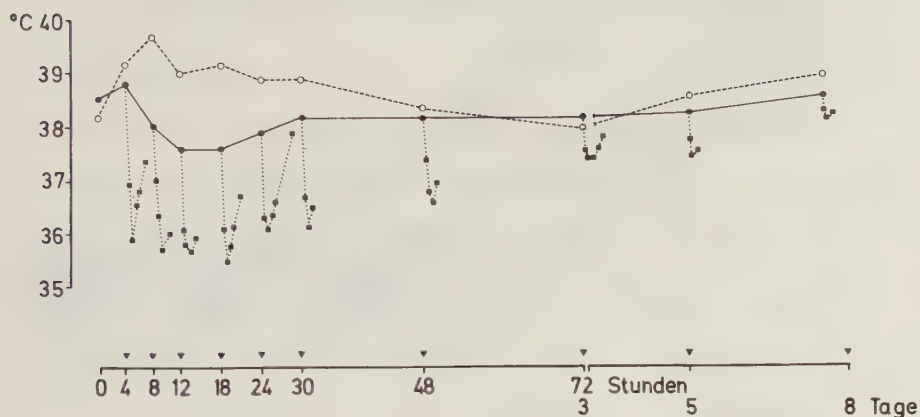


Abb. 9

Reversible Temperatursenkung bei Ratten nach Injektion von 2 mg/kg Naloxon i.p. ■.....■ nach Entfernung der Morphin-Pellets.

▼ Zeitpunkt der Naloxoninjektion. Die Temperaturmessungen wurden in fortlaufenden Intervallen halbstündlich bzw. stündlich durchgeführt.

●—● Temperaturdiagramm nach Entfernung der Morphin-Pellets im spontanen Entzug.

o---o Temperaturdiagramm nach Entfernung der Placebo-Pellets, d.h. von naiven Tieren.

Ordinate: Körpertemperatur in °Celsius.

Abszisse: Tage bzw. Stunden nach Entfernung der Pellets. Jeder Punkt entspricht dem Mittelwert von mindestens 8 Tieren. Pro Naloxoninjektion wurde jeweils eine "neue" Gruppe verwendet, d.h. kein Tier wurde zweimal einem provozierten Entzug ausgesetzt.

4.7. Auswirkungen wiederholter Entzugsprovokationen durch Naloxon auf das Entzugsprofil bzw. auf das Abhängigkeitspotential

Folgende Versuche sollen die Frage beantworten: Kann ein Antagonist die Rückbildung der körperlichen Abhängigkeit beschleunigen?

Die Experimente wurden wiederum mit Tieren durchgeführt die durch Implantation von 6 Morphintabletten innerhalb von sieben Tagen abhängig gemacht worden waren. Die Pellets wurden nicht entfernt. Drei Tage nach der letzten Pellet-Implantation wurde einer Gruppe von 12 Tieren, täglich über einen Zeitraum von 18 Tagen, 2 mg/kg Naloxon i.p. injiziert (1. Versuchsserie). Die Entzugssymptome wurden anfangs täglich, später jeden dritten Tag auf den bereits erwähnten Protokollbögen festgehalten. Um die Wirkung der täglichen Naloxon-Verabreichung prüfen zu können, lief zur Kontrolle parallel eine 2. Versuchsserie, deren Tiere die gleiche Morphindosis (6 Pellets in 7 Tagen) verabreicht bekommen hatten. Der Entzug wurde jedoch nur einmal mit 2 mg/kg Naloxon provoziert, und zwar bei der ersten Gruppe 3 Tage und bei der letzten Gruppe 27 Tage nach der letzten Pellet-Implantation. In Abb. 10 und Tabelle 2 sind die Entzugssymptome beider Versuchsserien gegenübergestellt. Es zeigte sich, daß eine tägliche Applikation von 2 mg/kg Naloxon die Stärke des Entzuges kaum abschwächt. So unter-

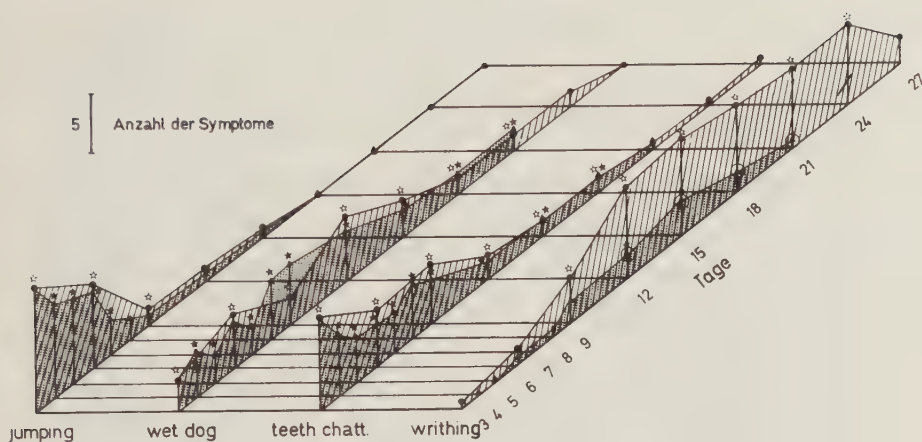


Abb. 10

Gegenüberstellung von provozierten Entzugssymptomen bei Ratten, die sich in der Anzahl der verabreichten Naloxondosen unterscheiden, in den folgenden 21 bzw. 27 Tagen nach letzter Implantation der Morphin-Pellets.

Implantationsschema: 1. Tag: 1 Pellet

4. Tag: 2 Pellets

7. Tag: 3 Pellets.

Bei der ersten Versuchsserie erhielten die Tiere vom 3. Tag nach letzter Pellet-Implantation 18 Tage lang täglich 2 mg/kg Naloxon (punktierte Fläche) appliziert. Ihr ist eine zweite Versuchsserie gegenübergestellt, bei welcher der Entzug nur einmal mit 2 mg/kg provoziert wurde, und zwar bei der ersten Gruppe 3 Tage und bei der letzten Gruppe 27 Tage nach letzter Pellet-Implantation (schraffierte Fläche). Das zeitliche Intervall zwischen zwei Gruppen betrug 3 Tage. Ordinate: Häufigkeit der Symptome in den ersten 30 Minuten nach Applikation des Antagonisten.

Schräge Abszisse: Anzahl Tage nach letzter Implantation der Morphin-Pellets. Jeder Punkt gibt den Mittelwert von mindestens 12 Tieren wieder. ★/☆ Zeitpunkte, bei denen mehr als 50% der Tiere das Symptom zeigten.

○ Signifikanz der Differenzen bei beiden Versuchsserien: $p < 0,01$.

Tab. 2

1. Versuchsserie

x Tg. n.der l.Pell. Impl.	scream on touch	rhinorrhoe	ptosis	eye- twitch	diarrhoe
3	2,17 $\pm$ 0,94	0,92 $\pm$ 0,51	1,83 $\pm$ 0,58	2,42 $\pm$ 0,67	1,75 $\pm$ 0,97
6	2,83 $\pm$ 0,58	0,82 $\pm$ 0,75	1,92 $\pm$ 0,67	1,92 $\pm$ 0,51	2,08 $\pm$ 1,16
9	2,75 $\pm$ 0,62	0,42 $\pm$ 0,67	2,58 $\pm$ 0,67	1,17 $\pm$ 0,83	2,17 $\pm$ 0,72
12	2,67 $\pm$ 0,78	0,25 $\pm$ 0,45	2,67 $\pm$ 0,49	0,58 $\pm$ 0,67	2,25 $\pm$ 0,75
15	2,83 $\pm$ 0,39	0,08 $\pm$ 0,29	2,33 $\pm$ 0,78	0,67 $\pm$ 0,78	1,83 $\pm$ 0,58
18	2,75 $\pm$ 0,87	0,00 $\pm$ 0,00	2,33 $\pm$ 1,07	0,83 $\pm$ 0,83	1,92 $\pm$ 1,00
21	2,25 $\pm$ 1,14	0,00 $\pm$ 0,00	2,42 $\pm$ 0,79	0,25 $\pm$ 0,62	1,42 $\pm$ 1,00

2. Versuchsserie

3	2,17 $\pm$ 0,94	0,92 $\pm$ 0,51	1,83 $\pm$ 0,58	2,42 $\pm$ 0,67	1,75 $\pm$ 0,97
6	2,67 $\pm$ 0,89	0,58 $\pm$ 1,00	1,58 $\pm$ 0,79	2,00 $\pm$ 0,85	1,33 $\pm$ 0,65
9	3,00 $\pm$ 0,00	0,08 $\pm$ 0,29	1,42 $\pm$ 1,00	1,58 $\pm$ 0,79	2,08 $\pm$ 1,16
12	2,58 $\pm$ 1,00	0,08 $\pm$ 0,29	1,33 $\pm$ 0,98	0,58 $\pm$ 0,79	1,50 $\pm$ 0,80
15	2,67 $\pm$ 0,65	0,08 $\pm$ 0,29	0,75 $\pm$ 1,14	0,42 $\pm$ 0,90	1,42 $\pm$ 1,00
18	1,92 $\pm$ 1,38	0,00 $\pm$ 0,00	1,25 $\pm$ 0,87	0,67 $\pm$ 0,65	1,42 $\pm$ 0,90
21	1,92 $\pm$ 1,16	0,00 $\pm$ 0,00	0,08 $\pm$ 0,29	0,25 $\pm$ 0,62	1,25 $\pm$ 1,06
24	0,63 $\pm$ 1,19	0,00 $\pm$ 0,00	0,13 $\pm$ 0,35	0,50 $\pm$ 0,76	0,50 $\pm$ 0,76
27	0,20 $\pm$ 0,13	0,00 $\pm$ 0,00	0,30 $\pm$ 0,67	0,70 $\pm$ 1,25	0,60 $\pm$ 0,70

siehe Text: Abb. 10.

Angaben in Punkten $\pm$ Standardabweichung.

Jedes Symptom wurde alle 10 Minuten während der 30 Minuten dauernden Beobachtungszeit nach Injektion von 2 mg/kg Naloxon abgefragt. Zeigte es sich, so wurde es jeweils mit einem Punkt (Score) bewertet, d.h. maximal konnte jedes Symptom drei Punkte erreichen.

★/☆ Zeitpunkte bei denen zum letzten Mal mehr als 50% der Tiere das Symptom zeigten.

schieden sich die zu vergleichenden Gruppen nur gering in ihrem Entzugsprofil: bei den gezählten Symptomen wiesen weder jumping, wet dog noch teeth chattering statistisch ausdrückbare Unterschiede auf. Dagegen zeigte writhing ein ganz unerwartetes Verhalten: es wurde durch die Naloxon-Dauerbehandlung (Tages-Einzeldosis 2 mg/kg) signifikant abgeschwächt. Ähnliche Veränderungen konnten auch bei den abgefragten Symptomen beobachtet werden: scream on touch, rhinorrhoe, eyetwitch und diarrhoe wurden durch die oben genannte Naloxon-Dauerbehandlung kaum beeinflusst. Lediglich die ptosis wurde deutlich verstärkt.

Ein deutlicher Unterschied im Entzugsmuster trat jedoch auf, als die Naloxondosis in einer weiteren Versuchsserie von 2 auf 10 mg/kg erhöht wurde. Es lagen sonst die gleichen Voraussetzungen wie bei den bereits in Absatz 4.7. aufgezeigten Versuchen vor. Die Ergebnisse wurden in Abb. 11 und Tab. 3 dargestellt. Die hohe Frequenz von jumping fiel innerhalb der ersten Tage während der Naloxon-Dauerbehandlung schnell ab. Ebenso verhielt sich das zweite dominante Symptom teeth chattering. Wet dog dagegen wurde deutlich verstärkt. Writhing, das vierte gezählte Symptom konnte bei täglicher Naloxon-Verabreichung (10 mg/kg) früher provoziert werden, ließ sich jedoch zu jenem Zeitpunkt (18. Tag nach letzter Pellet-Implantation), als sich bei einmaliger Provokation das

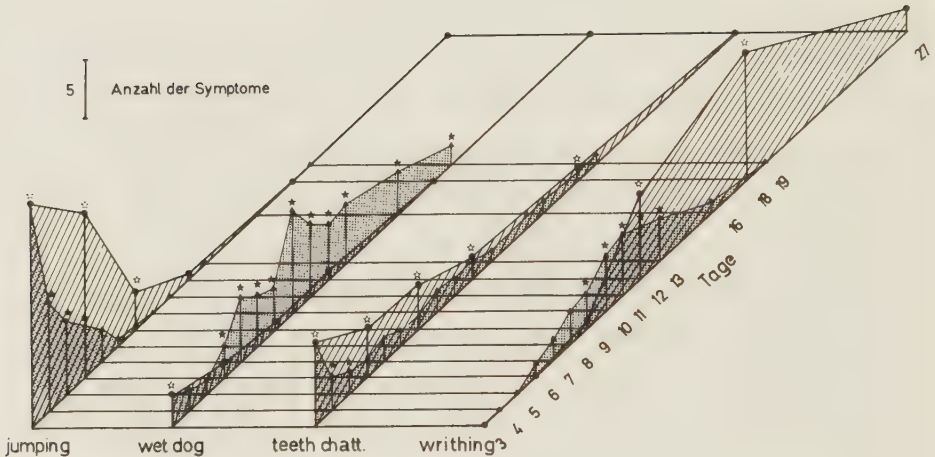


Abb. 11

Gegenüberstellung von provozierten Entzugssymptomen bei Ratten, die sich in der Anzahl der verabreichten Naloxondosen unterschieden, in den folgenden 19 bzw. 27 Tagen nach letzter Implantation der Morphin-Pellets.

Implantationsschema: 1. Tag: 1 Pellet
4. Tag: 2 Pellets
7. Tag: 3 Pellets

Naloxon-Dauerbehandlung mit einer Tages-Einzeldosis von 10 mg/kg (3. Versuchsserie: punktierte Fläche). Einmaliger Entzug mit 10 mg/kg Naloxon (4. Versuchsserie: schraffierte Fläche).

Ordinate: Häufigkeit der Symptome in den ersten 30 Minuten nach Applikation des Antagonisten.

Abszisse: Anzahl der Tage nach letzter Implantation der Morphin-Pellets.

Jeder Punkt gibt den Mittelwert von mindestens 12 Tieren wieder.

★/☆ Zeitpunkte, bei denen mehr als 50% der Tiere das Symptom zeigten. (Weitere Erklärungen siehe Text Abb. 10)

Tab. 3

3. Versuchsserie

x Tg. n.der l.Pell. Impl.	scream on touch	rhinorrhoe	ptosis	eye- twitch	diarrhoe
3	2,52 $\pm$ 0,81	1,90 $\pm$ 1,14	1,71 $\pm$ 1,01	2,81 $\pm$ 0,51	1,48 $\pm$ 0,98
6	2,79 $\pm$ 0,71	0,95 $\pm$ 0,78	2,53 $\pm$ 0,70	1,79 $\pm$ 0,92	2,05 $\pm$ 0,52
9	3,00 $\pm$ 0,00	0 $\star$,79 $\pm$ 0,71	2,53 $\pm$ 0,61	1,16 $\pm$ 0,96	1,53 $\pm$ 0,70
12	2,50 $\pm$ 1,00	0,33 $\pm$ 0,49	2,42 $\pm$ 0,79	1,33 $\pm$ 0,98	1,50 $\pm$ 0,80
16	2,75 $\pm$ 0,62	0,00 $\pm$ 0,00	2,17 $\pm$ 0,72	1,17 $\pm$ 1,03	1,08 $\pm$ 1,00
19	2 $\star$,58 $\pm$ 0,79	0,00 $\pm$ 0,00	1 $\star$,42 $\pm$ 1,08	1 $\star$,03 $\pm$ 0,65	1 $\star$,08 $\pm$ 1,08

4. Versuchsserie

3	2,52 $\pm$ 0,81	1,90 $\pm$ 1,14	1,71 $\pm$ 1,01	2,81 $\pm$ 0,51	1,48 $\pm$ 0,98
6	2,33 $\pm$ 1,12	1 $\star$,44 $\pm$ 1,24	1,33 $\pm$ 0,71	2,44 $\pm$ 0,73	1,33 $\pm$ 0,87
9	2,78 $\pm$ 0,67	0,33 $\pm$ 0,50	2,22 $\pm$ 0,67	1,67 $\pm$ 0,71	1,11 $\pm$ 0,78
12	3,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	1,67 $\pm$ 1,12	1,44 $\pm$ 1,01	1,56 $\pm$ 1,01
18	3 $\star$,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	1 $\star$,00 $\pm$ 1,12	1,22 $\pm$ 0,83	0 $\star$,89 $\pm$ 0,78
27	0,75 $\pm$ 1,39	0,00 $\pm$ 0,00	0,38 $\pm$ 0,74	1 $\star$,13 $\pm$ 0,99	0,50 $\pm$ 0,93

siehe Text: Abb. 11.

Angaben in Punkten $\pm$ Standardabweichung.

Jedes Symptom wurde alle 10 Minuten während der 30 Minuten dauernden Beobachtungszeit nach Injektion von 10 mg/kg Naloxon abgefragt.

$\star$ / $\star$ Zeitpunkte, bei denen zum letzten Mal mehr als 50% der Tiere das Symptom zeigten.

Maximum zeigte, nicht mehr auslösen. Unerklärlicherweise war auch hier bei der 10 mg/kg-Tagesdosis wie im vorange-

gangenen Versuch bei der 2 mg/kg-Tagesdosis die maximale Häufigkeit dieses Symptoms in der täglich provozierten Gruppe weit geringer als in den zu vergleichenden Gruppen beim einmaligen Entzug. Bei den gecheckten Symptomen: scream on touch, rhinorrhoe, ptosis, eyetwitch und diarrhoe konnten solch eindeutige Unterschiede beim Vergleich der beiden Gruppen: täglicher Entzug - einmaliger Entzug, nicht aufgezeigt werden. Aus diesen Beobachtungen wurde deutlich, daß 10 mg/kg Naloxon täglich als Einzeldosis verabreicht - zu einem Wandel der Symptomenkonstellation im Entzugsmuster führt.

Besonders deutlich konnte diese Veränderung des Entzugsmusters aufgezeigt werden, als die gleiche Naloxon-Tagesdosis (10 mg/kg) in fünf Einzeldosen verabreicht wurde. Abhängigen Tieren, welche ebenfalls 6 Morphin-Pellets innerhalb von 7 Tagen implantiert bekommen hatten, wurden am 3., 4. und 5. Tag nach letzter Implantation täglich 5 x 2 mg Naloxon i.p. injiziert. Am 6. Tag wurde ihr Entzugsmuster einer nicht mit Naloxon vorbehandelten Gruppe gegenübergestellt (Abb. 12). Der Entzug wurde mit 2 mg/kg Naloxon provoziert. Die mit Naloxon vorbehandelten Tiere zeigten das typische Bild eines abgeschwächten Entzugs: die Häufigkeit der dominanten Symptome jumping, teeth chattering und eyetwitch war signifikant abgeschwächt. Die rezessiven Symptome wet dog, writhing und ptosis tra-

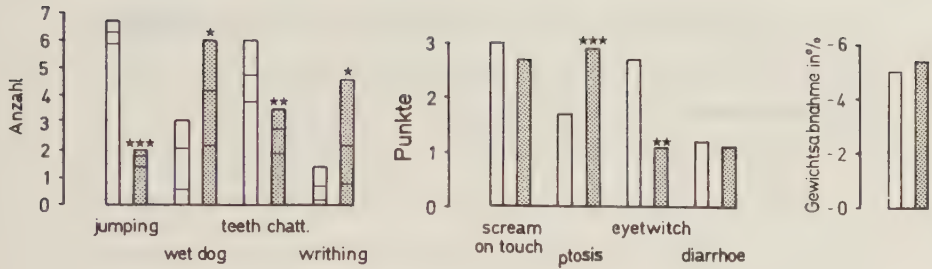


Abb. 12

Entzugsprofil bei Ratten, provoziert mit 2 mg/kg Naloxon nach einer dreitägigen Vorbehandlung mit 3 x 5 Injektionen Naloxon (à 2 mg/kg) im Abstand von 2 Stunden zwischen 9⁰⁰ und 17⁰⁰ Uhr. Der protokollarisch festgehaltene Entzug wurde 16 Stunden nach der letzten Naloxon-Injektion provoziert. Mit der Naloxon-Vorbehandlung wurde 3 Tage nach der letzten Implantation der Morphin-Pellets begonnen.

Implantationsschema: 1. Tag: 1 Pellet
4. Tag: 2 Pellets
7. Tag: 3 Pellets.

Provoziertes Entzugsprofil mit 2 mg/kg Naloxon ohne Naloxon-Vorbehandlung bei jedoch sonstiger Übereinstimmung der Versuchsanordnung, d.h. auch, daß das Lösungsmittel für Naloxon (physiol. NaCl-Lösung) simultan verabreicht wurde.

Ordinaten: Anzahl der gezählten Symptome (mit Unterteilung in drei 10-Minuten-Phasen), bzw. Punkte (Score) der abgefragten Symptome, bzw. Gewichtsabnahme in % innerhalb 30 Minuten nach Applikation des Antagonisten.

Jede Gruppe bestand aus 14 Tieren. Signifikanz der Unterschiede beider Gruppen:

★★★p<0,001; ★★p<0,01; ★p<0,05.

ten signifikant verstärkt auf. Nach dieser dreitägigen Naloxon-Medikation entwickelte sich eine Symptomenkonstellation (man achte auf die Häufigkeit der einzelnen Entzugssymptome), die als leichter provozierte Entzug interpretiert werden kann.

5. DISKUSSION

5.1. Allgemeines

In den letzten Jahren entwickelte sich die Drogenabhängigkeit zu einem hochaktuellen Thema mit großer gesellschaftlicher Bedeutung. Andererseits kann die experimentell erzeugte körperliche Abhängigkeit als Modell für das Studium selbstregulatorischer Mechanismen des Zentralnervensystems dienen und möglicherweise auch zum Verständnis normaler Hirnfunktionen beitragen.

5.2. Stellungnahme zu Material und Methodik

In dieser Arbeit wurde als Droge Morphin verwendet. Es kann auch heute noch als das repräsentative Opiat angesehen werden. Als Versuchstiere kamen Ratten zum Einsatz, da sie einerseits eine ausgeprägte Entzugssymptomatik zeigen und andererseits in größerer Zahl für Untersuchungen zur Verfügung stehen. Die körperliche Abhängigkeit bzw. Toleranz wurde durch wiederholte subcutane Implantationen von Morphin enthaltenden Depot-Tabletten erzeugt. Diese Tablettenimplantate sorgen für einen kontinuierlichen Resorptionsstrom und schon innerhalb von Tagen entwickeln sich beträchtliche Grade von Abhängigkeit und Toleranz. Der Morphinstrom aus den Depots hält aber nur

wenige Tage an und nimmt dann schnell ab, da die Tabletten (Pellets) infolge einer Fremdkörperreaktion durch Bindegewebe abgekapselt werden (3,11). Diese Tatsache ist die Voraussetzung für die Studie über die Rückbildung von Abhängigkeit und Toleranz unter Belassung der Morphin-Implantate. Als Maß körperlicher Abhängigkeit wurde der sog. provozierte Entzug, der durch Injektion eines Morphinantagonisten ausgelöst wurde, verwendet. Es wurde der reine Antagonist Naloxon, seit kurzem in Deutschland unter dem Namen Narcanti® im Handel, verabreicht. Der provozierte Entzug verläuft intensiver und ist somit leichter quantifizierbar als der nach Unterbrechung der Morphinzufuhr auftretende spontane Entzug. Naloxon konkurriert hierbei mit Morphin um die Besetzung der Rezeptoren (kompetitive Hemmung).

5.3. Wertung einzelner Entzugssymptome als Maß für das Abhängigkeitspotential

Im ersten Teil der Arbeit wurde die Beobachtung von Bläsig et al. (3) bestätigt, daß nur wenige der provozierten Entzugssymptome direkt mit dem Grad der Abhängigkeit korrelieren. Dies gilt für jumping, teeth chattering und rhinorrhoe. Writhing, daß erstmals von Bläsig et al. (3) als "rezessives" Symptom deklariert wurde, zeigt während der Rückbildung der Abhängigkeit ein ganz spezi-

fisches Verhalten. Liegt ein hohes Abhängigkeitspotential vor, so besteht eine negative Korrelation zu dessen Häufigkeit, d.h. je höher der Grad der körperlichen Abhängigkeit ist, desto geringer ist die writhing-Frequenz. Während der kontinuierlichen Beobachtung entwickelt dieses Symptom ein Maximum, auf einen niederen Abhängigkeitsniveau, d.h. zu einem Zeitpunkt als jumping nicht mehr provoziert werden kann. Danach korreliert es direkt mit dem Abhängigkeitspotential, bis es nicht mehr beobachtet werden kann. Bei keinem anderen Entzugssymptom konnte dieser biphasische Verlauf festgestellt werden. Offenbar besitzen die einzelnen Symptome unterschiedliche Schwellen und benötigen somit einen bestimmten Grad an Abhängigkeit bevor sie manifest werden, d.h. Symptome, die bei der Entwicklung der Abhängigkeit als erste auftreten, verschwinden bei ihrer Rückbildung als letzte. Vergleichbare Ergebnisse: quantitativer Wechsel der Entzugssymptomatologie in Zusammenhang mit dem Grad der Abhängigkeit, beschrieben Hoffmeister und Schlichting (16) bei Ratten und Martin et al. (23) bei Hunden. Komplizierte Punktesysteme (point ranking systems), wie sie vielfach zur Quantifizierung des Entzugsgeschehens verwendet wurden (siehe 10,13,27), sind aufgrund der oben genannten Erkenntnisse nur bedingt verwertbar. Weiter erklären unsere Ergebnisse die unterschiedlichen Aussagen über das Entzugsgeschehen in der Literatur. Z.B. hielten Buckett (6),

Hoffmeister und Schlichting (16), Lorenzetti et al. (21) writhing für das Entzugssymptom schlechthin, dagegen wurde es von anderen Autoren wie Cicero et al. (8), Collier et al. (9), Frederickson et al. (10) und Schwartz et al. (24) mehr oder weniger vernachlässigt. Ähnliches gilt für das Symptom wet dog: Wei (27) stufte es hoch ein, Buckett (6) dagegen bewertete es nur gering, während es bei Kerr et al. (20) überhaupt nicht erwähnt wurde. Die Ursache dieser unterschiedlichen Aussagen liegt wohl darin begründet, daß oben genannte Autoren mit Tieren sehr unterschiedlicher Abhängigkeitsgrade arbeiteten und deshalb sehr unterschiedliche Entzugsmuster beobachteten.

5.4. Die Toleranz

Die Versuche über die analgetische Wirksamkeit von akut verabreichtem Morphin bei abhängigen Ratten führte zu interessanten Ergebnissen. Extreme, für naive Tiere letale, Morphindosen vermögen in den ersten neun Tagen nach letzter Pellet-Implantation die Schmerzschwelle kaum zu erhöhen. Ein solches Abflachen von Dosenwirkungskurven bei Morphintoleranz ist bisher nicht beschrieben worden. Das mag daran liegen, daß in der überwiegenden Zahl von Toleranzuntersuchungen sog. "quantale" Methoden benutzt wurden - im Unterschied zu der hier verwandten Methode, in der "graduierte Reizantworten" gemessen wurden. Quan-

tale Methoden bestimmen den prozentualen Anteil der Tiere, die einen mehr oder weniger willkürlich festgesetzten Grad an Analgesie erreichen. Solange immer 100% der Tiere diesen Grad erreichen (was bei Zugrundelegung eines relativ niedrigen analgetischen Endpunktes bis in hohe Toleranzgrade hinein der Fall sein dürfte), macht sich die Toleranz durch parallele Rechtsverschiebung der Dosenwirkungskurven bemerkbar. Eine Erklärung für das Abflachen der Kurven bzw. für die Toleranz könnte eine Affinitätsminderung des Morphins zum Opiatrezeptor sein. Es bestünde auch die Möglichkeit, daß ein der Pharmakon-Rezeptor-Interaktion nachgeschalteter, homöostatischer Mechanismus für die Toleranz bzw. Abnahme der Morphinwirkung eine Rolle spielt.

5.5. Abhängigkeit und Toleranz: zwei Phänomene, ein Mechanismus?

Wiederholt wurde von Wissenschaftlern die Frage nach den Beziehungen zwischen physischer Abhängigkeit und Toleranz gestellt. Neuere Untersuchungen (2,8,18,19,25,26) zeigen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Dies liegt an der Problematik der quantitativen Erfassung des Entzugsgeschehens. Seine Quantifizierung stützt sich auf Beschreibung der Symptome und deren zahlenmäßige Erfassung. Im Gegensatz dazu kann die Toleranz durch Dosenwirkungskur-

ven (siehe Abb. 4) leicht quantitativ dargestellt werden. Die Versuche zeigen eindeutig, daß das Verschwinden der Toleranz mit dem Verschwinden der körperlichen Abhängigkeit gekoppelt ist. So sei nochmals auf die Korrelation von jumping und Toleranz bei höheren Abhängigkeitspotentialen hingewiesen sowie auf die für niedrige Abhängigkeitsgrade charakteristische Entzugssymptomatik und die sie begleitende geringgradige Toleranz. Es ist jedoch schwierig, eine vollkommene Parallelität von Abhängigkeit und Toleranz zu demonstrieren. Dies läßt jedoch noch lange nicht die Schlußfolgerung zu, daß die Mechanismen, welche der Abhängigkeit und Toleranz zugrundeliegen, nicht dieselben sind. Wahrscheinlich wird der Schlüssel zur Lösung dieses Problem es erst gefunden werden, wenn es Neurophysiologen und Biochemiker gelungen sein wird, die Mechanismen bzw. Substratveränderungen die Abhängigkeit und Toleranz bewirken, zu eruieren.

5.6. Vergleich von spontanem und provoziertem Entzug

Bisher gab es keine Daten, die einen direkten Vergleich von spontaner und provozierter Entzugssymptomatik bei gleicher Morphinexposition ermöglichten, obwohl im allgemeinen angenommen wird, daß es sich um qualitativ ähnliche Phänomene handelt. Im zweiten Teil der Arbeit wird deutlich, daß die qualitative Veränderung der Entzugs.

symptomatik auch spontan auftritt und vergleichbar ist mit der von Bläsigg et al. (3) für den provozierten Entzug beschriebenen Veränderung. Ähnlich wie beim provozierten Entzug treten beim spontanen Entzug die Symptome nicht synchron auf. Writhing z.B. entwickelte sich später (Maximum 48 Stunden nach Pelletentfernung), zu einem Zeitpunkt, zu dem das Abhängigkeitspotential bereits stark abgesunken war. Jumping trat dagegen, wenn es sich überhaupt zeigte, nur während der ersten Stunden nach Pelletentfernung auf. Der provozierte Entzug zeigte durch die plötzliche Verdrängung des Opiats vom Rezeptor ein sofortiges und durch die begrenzte Wirkungsdauer des Antagonisten (Naloxon: 90 Minuten) ein zeitlich begrenztes Auftreten der Symptome. Anders ausgedrückt heißt das: im spontanen Entzug kommt es zu einer langsamen "Entblößung" der Rezeptoren, da der Morphinachschub ausbleibt. Die Entzugssymptomatologie entwickelt sich nach einem zeitlichen Intervall von Stunden, zeigt jedoch qualitativ grundsätzlich die gleichen Symptome wie jumping, teeth chattering, ptosis, writhing, jedoch in einer bedeutend schwächeren Intensität. Für den provozierten Entzug muß angenommen werden, daß eine weit größere Anzahl an Rezeptoren durch den Antagonisten vom Opiat "entblößt" werden als beim spontanen Entzug durch den fehlenden Nachschub von Opiat frei werden. Weiter dürften für die schwächere Intensität des spontanen Entzugs gegenregulatorische Me-

chanismen verantwortlich zu machen sein: man beachte den Zeitraum bis zum Erscheinen der spontanen Entzugssymptomatik nach Unterbrechung der Morphinzufuhr sowie die Gesamtdauer des Entzugs (siehe Abb. 5 und 6). In diesen Zeitspannen dürften auch die der Abhängigkeit zugrundeliegenden Basalmechanismen wieder in Rückbildung befindlich sein.

5.7. Spontaner Entzug mit aufgesetztem provozierten Entzug

Zum Teil unerwartete Ergebnisse zeigten sich auch im dritten Teil der Arbeit, als im spontanen Entzug Naloxon verabreicht wurde. Die Verstärkung der Entzugssymptomatologie in den ersten Stunden nach Entfernung der Pellets läßt sich noch mit pharmakokinetischen Daten des Morphins erklären (Halbwertszeit von Morphin: 40 Minuten). Jedoch konnten Tage nach Entfernen der Pellets Entzugssymptome in ihrer Intensität noch verstärkt bzw. wenn sie spontan nicht mehr auftraten, provoziert werden. Writhing z.B. zeigte sich am 5. Tag nach Pelletentfernung nicht mehr. Durch eine Naloxoninjektion von 2 mg/kg konnte es jedoch noch bei über 50% der Tiere provoziert werden. Ähnliche Aussagen können für scream on touch und die Temperatursenkung am 8. Tag nach Pelletentfernung gemacht werden. Spontan zeigten sich diese Symptome nicht mehr, mit Naloxon konnten sie jedoch bei einem Teil der Tiere noch provoziert werden, d.h. zu diesem Zeitpunkt

muß noch Morphin im Gehirn bzw. an den Rezeptoren haften. Eine daran anschließende Untersuchung unserer Abteilung bestätigte diese Vermutung (5).

5.8. Veränderung des Abhängigkeitspotentials durch wiederholte Entzugsprovokation

Der letzte Teil der Arbeit setzt sich mit der Frage auseinander, inwieweit mehrmalige Entzugsprovokationen die Rückbildung eines bestimmten Abhängigkeitspotentials beschleunigen. Solchen Versuchen liegt die Vorstellung zugrunde, daß die Abhängigkeit (gemessen an Stärke des Entzugsgeschehens, d.h. Frequenz der Entzugssymptome sowie Symptomenmuster) durch gegenregulatorische Mechanismen erzeugt wird. Ein Organismus gewöhnt sich an die Zufuhr einer Droge, z.B. Morphin. Er gewinnt dadurch ein neues funktionelles Gleichgewicht (Homöostase), zu dessen Erhaltung das Pharmakon erforderlich ist. Bei Unterbrechung der Morphinzufuhr bzw. Verabreichung eines Antagonisten wird das Gleichgewicht wiederum gestört und es treten Entziehungerscheinungen auf. Die Untersuchungen zeigten, daß eine täglich verabreichte Naloxondosis von 2 mg/kg das Entzugsgeschehen und damit die zugrundeliegende Abhängigkeit nur geringfügig beeinflusst. Es kann angenommen werden, daß die Dosis von 2 mg/kg Naloxon alle im Gehirn vorhandenen Opiatrezeptoren besetzt (siehe 4), die Tiere of-

fenbar wiederholt einen maximalen Entzug hatten, dieser jedoch kaum einen Einfluß auf die zugrundeliegende Abhängigkeit hat. Daraus könnte gefolgert werden, daß sich offenbar die der Abhängigkeit zugrundeliegenden und im Entzug sichtbar werdenden Prozesse durch wiederholte Entzugsprovokationen nicht "aufbrauchen".

Eine weitere Versuchsserie sollte diese Hypothese noch erhärten. Der Entzug wurde fünfmal täglich mit jeweils 2 mg/kg Naloxon 3 Tage lang provoziert. Am 4. Tag zeigte sich das typische Bild eines abgeschwächten Entzuges. Damit wird die dargelegte Hypothese jedoch nicht ad absurdum geführt. Es muß berücksichtigt werden, daß das Morphin viele Stunden während dieser 3 Tage nicht wirksam werden konnte, da es durch den Antagonisten von seinen spezifischen Rezeptoren verdrängt war.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Körperliche Abhängigkeit und Toleranz wurden durch subcutane Implantation von Morphin-Depot-Tabletten bei Ratten induziert.

Die Rückbildung dieser beiden Phänomene wurde einmal anhand der provozierten Entzugssymptomatologie sowie anhand der Messung der analgetischen Wirksamkeit von akut verabreichtem Morphin, in den folgenden 27 bzw. 24 Tagen nach letzter Pellet-Implantation beobachtet. Es zeigte sich, daß beim Abklingen der körperlichen Abhängigkeit eine ähnliche Symptomenverschiebung im Muster des provozierten Entzuges auftritt, wie sie bei der Entwicklung der Abhängigkeit beschrieben worden ist (3). Parallel zu diesen Versuchen durchgeführte Bestimmungen des Toleranzgrades ergaben, daß die Abnahme von Toleranz und Abhängigkeit einen sehr ähnlichen Zeitverlauf aufweisen. Dies spricht dafür, daß beiden Phänomenen ein ähnlicher Basalmechanismus zugrundeliegt. Ein Vergleich zwischen provoziertem (durch Naloxon ausgelöstem) und spontanem (nach Unterbrechung der Morphinzufuhr auftretendem) Entzug zeigte, daß beide Entzugsformen eine grundsätzlich sehr ähnliche Symptomatologie aufweisen, wenn sie sich auch in der Intensität der Symptome stark unterscheiden.

Ähnliche Beobachtungen konnten beim Vergleich der Symptomatologie des spontanen Entzuges mit jener, bei welcher dem spontanen Entzug ein provozierter Entzug zusätzlich aufgesetzt wurde, gemacht werden. Naloxon veränderte nicht die Qualität sondern lediglich die Quantität der einzelnen Symptome.

Wiederholter Verabreichung eines Antagonisten (Naloxon) - nach Einstellung der Opiatzufuhr - lag die Fragestellung zugrunde, ob abgelaufene provozierte Entzüge die Abhängigkeit reduzieren. Es zeigte sich dabei, daß nicht die Provokation bzw. der Entzug als Vorgang, wohl aber der Zeitraum der Verdrängung von Morphin vom Rezeptor durch Naloxon, entscheidenden Einfluß auf die verbleibende Abhängigkeit hat.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Akera, T. and Brody, T.M.: The addiction cycle to narcotics in the rat and its relation to catecholamines. J. Pharmacol. 17: 675-688 (1968)
- 2 Barthélemy, C. and Jacob, J.: Naloxone precipitated abstinence after one single injection of morphine and effects of naloxone on single dose tolerance to morphine. J. Pharmacol. (Paris) 3: 530-531 (1972)
- 3 Bläsigg, J., Herz, A., Reinhold, K. and Zieglgänsberger, S.: Development of physical dependence on morphine in respect to time and dosage and quantification of the precipitated withdrawal syndrome in rats. Psychopharmacologia (Berl.) 33: 19-38 (1973)
- 4 Bläsigg, J. and Herz, A.: Precipitated morphine withdrawal in rats as a tool in opiate research. Current Developments in Psychopharmacology, Volume 4: 131-149 (1976)
- 5 Bläsigg, J., Meyer, G. and Städele, M.: Factors influencing the manifestation of dependence in rats. In: Factors affecting the Action of Narcotics, edited by M.L. Adler, L. Manara and Samanin, Raven Press, New York: 133-143 (1978)

- 6 Buckett, W.R.: A new test for morphine-like physical dependence (addiction liability) in rats. *Psychopharmacol. (Berl.)* 6: 410-416 (1964)
- 7 Carrol, M.N. and Lim, R.K.S.: Observations on the neuropharmacology of morphine and morphine-like analgesics. *Archs. int. Pharmacodyn.* 125: 135-147 (1960)
- 8 Cicero, T.J. and Meyer, E.R.: Morphine pellet implantation in rats: quantitative assessment of tolerance and dependence. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 184: 404-408 (1973)
- 9 Collier, H.O.J., Francis, D.L. and Schneider, C.: Modification of morphine withdrawal by drugs interacting with neuronal mechanisms: some contradictions and their interpretations. *Nature* 237: 220-223 (1972)
- 10 Frederickson, R.C.A. and Smits, S.E.: Time course of dependence and tolerance development in rats treated with "slow release" suspensions. *Res. Com. Chem. Pathol. Pharmacol.* 5: 867-870 (1973)
- 11 Gibson, R.D. and Tingstad, J.E.: Formulation of a morphine implantation pellet suitable for tolerance-physical dependence studies in mice. *J. Pharm. Sci.* 59: 426-427 (1970)

- 12 Goode, P.G. An implanted reservoir of morphine solution for rapid induction of physical dependence in rats. *Brit. J. Pharmacol.* 41: 558-566 (1971)
- 13 Halbach, H. and Eddy, N.B.: Tests for addiction (chronic intoxication) of morphine type. *Bull. W.H.O.* 28: 139-173 (1963)
- 14 Himmelbach, C.K.: With reference to physical dependence. *Fed. Proc.* 2: 201-203 (1943)
- 15 Hoffmeister, F.: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Schmerz und seine pharmakologische Beeinflussung. Editio Cantor, Aulendorf (1968)
- 16 Hoffmeister, F. und Schlichting, U.: Einfluß von Sympathikomimetika, Sympatholytika, Cholinomimetika und Acetylcholinergika auf das Abstinenz-Syndrom von morphinabhängigen Ratten. In: *Schmerz Grundlagen - Pharmakologie - Therapie*. R. Janzen, W. Keidel, A. Herz und C. Steichele (Hrsg.), Thieme Stuttgart: 290-294 (1972)
- 17 Hosaya, E.: Some withdrawal symptoms of rats to morphine. *Pharmacologist* 1: 77 (1959)
- 18 Huidobro, F.: Some relation between tolerance and physical dependence to morphine in mice. *Europ. J. Pharmacol.* 15: 79-84 (1971)
- 19 Kaneto, H.: Dissociation of analgesic effect from tolerance or physical dependence liability of morphine in mice. 5. *Int. Congr. of Pharmacology*, San Francisco: 119 (1972)

- 20 Kerr, F.W.L., Pozuelo, J.: Suppression of physical dependence and induction of hypersensitivity to morphine by stereotaxic hypothalamic lesions in addicted rats. *Proc. Mayo Clin.* 46: 653-665 (1971)
- 21 Lorenzetti, O.J. and Sancilio, L.F.: Morphine dependent rats as model for evaluating potential addiction liability of analgesic compounds. *Arch. int. Pharmacodyn.* 183: 391-402 (1970)
- 22 Lukner, H. and Magun, R.: Eine Methode zur quantitativen Prüfung analgetischer Wirkungen im Tierversuch. *Z. ges. exp. Med.* 117: 133-145 (1951)
- 23 Martin, W.R., Eader, C.G., Thompsen, W.O., Thompsen, J.A. and Flanary, H.G.: Morphine physical dependence in dog. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 189: 759-771 (1974)
- 24 Schwartz, A.S. and Eidelberg, E.: Role of biogenic amines in morphine dependence in rat. *Life Sci.* 9: 613-624 (1970)
- 25 Theiss, P., Herz, A. and Bläsig, J.: Vergleich der Entwicklung der Morphinabhängigkeit und Morphintoleranz bei Ratten. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 7: 1014-1015 (1974)
- 26 Way, E.L., Loh, H.H. and Shen, F.: Simultaneous quantitative assessment of morphine tolerance and physical dependence. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 167: 1-8 (1969)

- 27 Wei, E.: Assessment of precipitated abstinence in morphine-dependent rats. Psychopharmacologia (Berl.) 28: 35-44 (1973).

Lebenslauf

Name: Monika Städele

geb. am: 9. Febr. 1948 in Stiefenhofen Lkr. Lindau

Eltern: Anton Städele
Juliane Städele, geb. Bechteler

Staatsangeh.: deutsch

Schulbildung: 1954 - 1962 Volksschule Stiefenhofen
1962 - 1965 Landwirtschaftl. Berufsschule
Grünenbach
1963 - 1966 Berufsaufbauschule Kempten
1966 - 1970 Bayernkolleg Augsburg, Inst.
z. Erlang. d. Hochschulreife

Studiengang: SS 1970 - SS 1976 Studium der Human-Medizin,
Universität München

Abschlüsse: 15. 7.1965 Abschluß der Berufsschule
15. 7.1966 Mittlere Reife
20. 3.1970 Abitur
14. 4.1972 Vorphysikum
20.10.1972 Physikum
23. 7.1976 Staatsexamen
5.12.1977 Approbation

Berufstätigkeit: 1962 - 1965
Ländliche Hauswirtschaftsgehilfin

Sept. 1976 - Dez. 1976
MA - Innere Medizin, München,
Med. Poliklinik,
Prof. Dr. N. Zöllner

Jan./Febr. 1977
Stipendiatin am Max-Planck-Institut
für Psychiatrie, München,
Abt. Neuropharmakologie,
Prof. Dr. A. Herz

März 1977 - Juli 1977
MA - Chirurgie, Holzkirchen bei München,
Kreiskrankenhaus,
Dr. F. J. Leibig

Sept. 1977 - Nov. 1977
MA - Gynäkologie und Geburtshilfe, München,
Krankenhaus Harlaching,
Prof. Dr. G. Döring

seit 1. Jan. 1978 - Assistenzärztin der
Chirurgie am Kreiskrankenhaus in
Wasserburg/Inn,
Dr. B. F. Ludwig.

